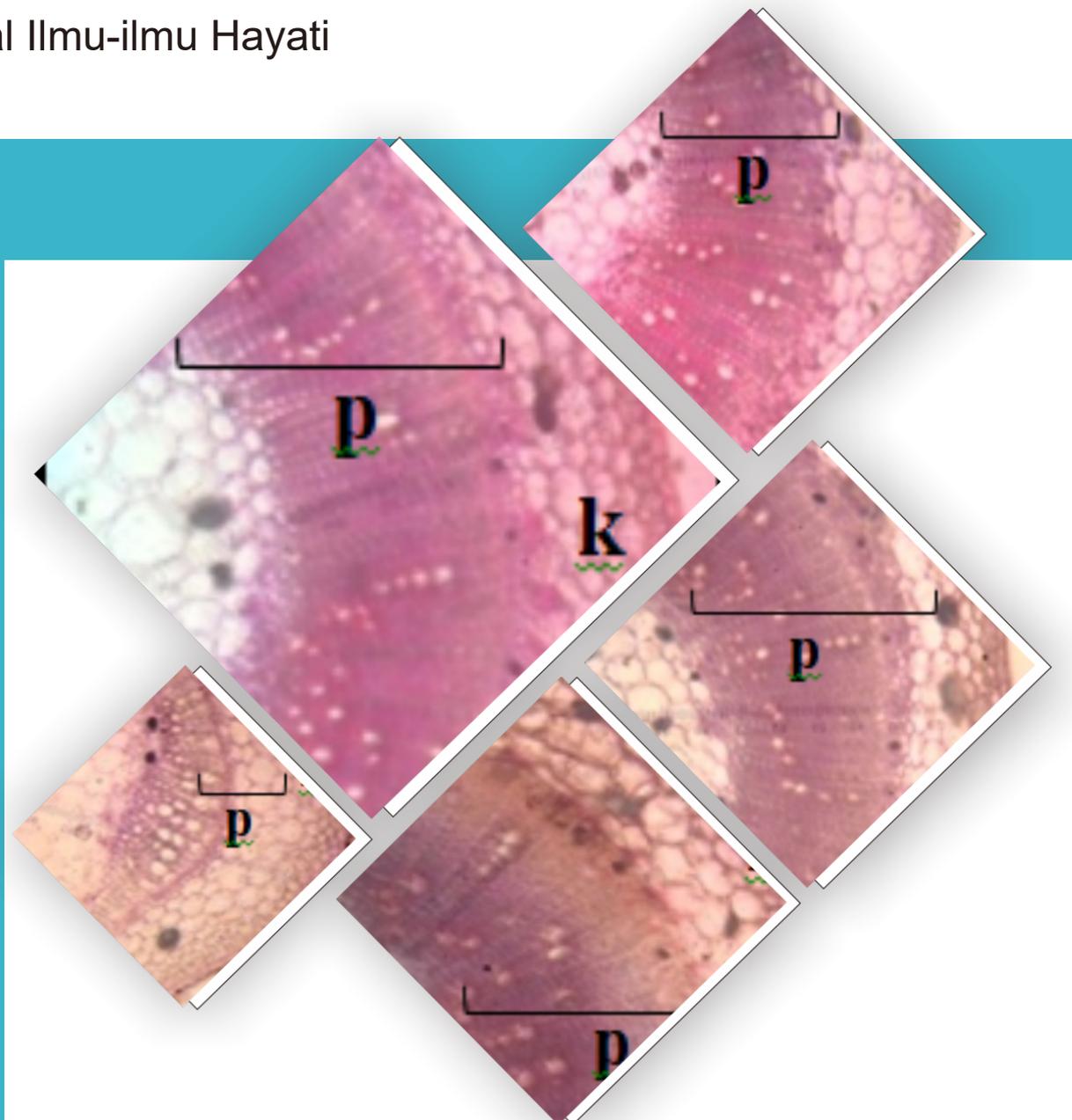


# Berita Biologi

Jurnal Ilmu-ilmu Hayati



# BERITA BIOLOGI

Vol. 20 No. 1 April 2021

Terakreditasi Berdasarkan Keputusan Direktur Jendral Penguatan Riset dan  
Pengembangan, Kemenristekdikti RI  
200/M/KPT/2020

---

## Tim Redaksi (*Editorial Team*)

Andria Agusta (Pemimpin Redaksi, *Editor in Chief*)  
(Kimia Bahan Alam, Pusat Penelitian Kimia - LIPI)

Kartika Dewi (Redaksi Pelaksana, *Managing Editor*)  
(Taksonomi Nematoda, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Kusumadewi Sri Yulita  
(Sistematika Molekuler Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Gono Semiadi  
(Mammalogi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Atit Kanti  
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Siti Sundari  
(Ekologi Lingkungan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Arif Nurkanto  
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Kartika Dewi  
(Taksonomi Nematoda, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dwi Setyo Rini  
(Biologi Molekuler Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

## Desain dan Layout (*Design and Layout*)

Liana Astuti

## Kesekretariatan (*Secretary*)

Nira Ariasari Z

## Alamat (*Address*)

Pusat Penelitian Biologi-LIPI  
Kompleks Cibinong Science Center (CSC-LIPI)  
Jalan Raya Jakarta-Bogor KM 46,  
Cibinong 16911, Bogor-Indonesia  
Telepon (021) 8765066 - 8765067  
Faksimili (021) 8765059  
Email: [berita.biologi@mail.lipi.go.id](mailto:berita.biologi@mail.lipi.go.id)  
[jurnalberitabiologi@yahoo.co.id](mailto:jurnalberitabiologi@yahoo.co.id)  
[jurnalberitabiologi@gmail.com](mailto:jurnalberitabiologi@gmail.com)



**P-ISSN 0126-1754**

**E-ISSN 2337-8751**

Terakreditasi

200/M/KPT/2020

Volume 20 Nomor 1, April 2021

# **Berita Biologi**

Jurnal Ilmu-ilmu Hayati

Berita Biologi	Vol. 20	No. 1	Hlm. 1 – 145	Bogor, April 2021	ISSN 0126-1754
----------------	---------	-------	--------------	-------------------	----------------

**Pusat Penelitian Biologi - LIPI**

Ucapan terima kasih kepada  
Mitra Bebestari nomor ini  
Volume 20 – April 2021

Triwibowo Ambar Garjito, S.Si, M.Kes  
(Dinamika transmisi penyakit tular vektor, taksonomi dan ekologi nyamuk, Balai Besar Penelitian dan Pengembangan Vektor & Reservoir Penyakit, Badan Litbangkes, Kemenkes RI.)

Zuliyati Rohmah, S.Si., M.Si., Ph.D.  
(Struktur perkembangan hewan invertebrata dan vertebrata)

Tri Handayani, M.Si.  
(Bioekologi Vegetasi Laut /Makroalga, Pusat Penelitian Oseanografi LIPI)

Dr. Adi Santoso  
(Bioteknologi, Pusat Penelitian Bioteknologi)

Dra. Florentina Indah Windadri  
(Taksonomi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Dr. Wawan Sujawro  
(Etnobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Arif Nurkanto  
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Heddy Julistiono  
(Mikrobiologi, Pusat Penelitian Biologi - LIPI)

Yordan Khaedir, MD, PhD  
(Histologi, Imunologi, Kanker Imunoterapi, Penyakit Infeksi, Fakultas Kedokteran UI)

dr. Dwi Peni Kartika Sari, M.Si.  
(Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga)

Prof. Dr. Andria Agusta  
(Kimia Bahan Alam, Pusat Penelitian Biologi LIPI)

Dr. Sunaryo  
(Morfologi Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Nuril Hidayati Th.  
(Fisiologi Tumbuhan, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Achmad Dinoto M.Sc.  
(Mikrobiologi Industri, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Yuliar M.Eng.  
(Mikrobiologi Lingkungan, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Iwan Saskiawan  
(Mikrobiologi Pangan, Pusat Penelitian Biologi – LIPI)

Dr. Indra Bachtiar  
(Stem Cell and Cencer Institute), PT Kalbe Farma Tbk.)

# GLIKOBIOLOGI, GLIKANS DAN GLIKOPROTEIN BESERTA APLIKASINYA DALAM KESEHATAN

[Glycobiology, glycans and glycoprotein with its applications in health]

**Adi Santoso**

Pusat Penelitian Bioteknologi LIPI. Jl. Raya Jakarta-Bogor Km. 46 Cibinong Science Center 16911  
email: adi.santoso@lipi.go.id

## ABSTRACT

Glycobiology is a study of the structure, biosynthesis, glycosylation and biology of glycans that are widespread in nature. Through the process of glycosylation which is one of the most post-translational forms of protein modification, macromolecular structures that are as diverse as glycoproteins can be formed. In other words, glycosylation is one of the most common structural modifications used by biological systems to expand proteomic diversity. This makes glycosylation a very high prevalence, estimated at 50-70% of all proteins are glycoproteins. Glycosylation can affect proteolysis patterns, ligand-receptor interactions, oncogenic signal transduction, body immunity, cell adhesion and cell matrix. Because of the high level of structural variability that arises from the glycosylation process, many new strategies can be made using the uniqueness of this glycoprotein modification, especially in the pharmaceutical field. This includes modifications in protein engineering in the expression systems of yeast, plant cells and mammalian cells.

**Key words:** glycobiology, glycans, glycosylation, therapeutic proteins.

## ABSTRAK

Glikobiologi adalah suatu ilmu yang mempelajari struktur, biosintesis, glikosilasi dan biologi glikans yang tersebar luas di alam. Melalui proses glikosilasi yang merupakan salah satu bentuk modifikasi pasca-translasi protein yang paling banyak terdapat di alam, maka struktur makromolekul yang sangat beragam seperti glikoprotein dapat terbentuk. Dengan kata lain glikosilasi adalah salah satu modifikasi struktural paling umum yang digunakan oleh sistem biologis untuk memperluas keanekaragaman proteomik. Hal ini membuat prevalensi glikosilasi sangat tinggi, diperkirakan 50-70% dari semua protein adalah glikoprotein. Glikosilasi dapat mempengaruhi pola proteolisis, interaksi ligan-reseptor, sinyal transduksi pada onkogenik, imunitas tubuh, migrasi dan adhesi sel dan matriks sel. Karena tingginya tingkat variabilitas struktural yang timbul dari proses glikosilasi, maka banyak strategi baru yang bisa dilakukan dengan menggunakan keunikan dari modifikasi glikoprotein ini terutama dalam bidang farmasi. Hal ini termasuk modifikasi dalam rekayasa protein dalam sistem ekspresi ragi, sel tumbuhan dan sel mamalia.

**Kata kunci:** glikobiologi, glikans, glikosilasi, protein terapeutik

## PENDAHULUAN

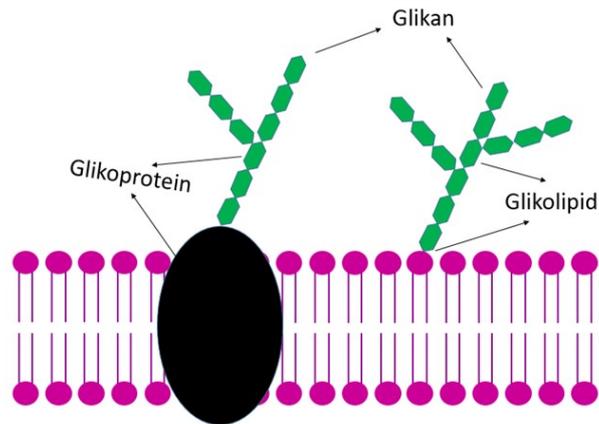
Peran karbohidrat sangat penting dalam kehidupan suatu organisme terutama dalam interaksi antar sel dan sel matriks disekitarnya. Secara kovalen, setiap sel atau makromolekul selalu berintegrasi dengan suatu gugus monosakarida atau rantai gula (oligosakarida), yang secara umum disebut glikans (Dwek, 1996; Jonathan, 2015, Kazuaki and Jamey, 2006). Glikan terletak dipermukaan suatu sel atau makromolekul yang berfungsi memodulasi suatu reaksi untuk perkembangan sel dan melakukan fungsi seluler yang kompleks (Varki, 2017; Kazuaki and Jamey, 2006). Bagi suatu organisme, glikan juga mempunyai peran penting dalam interaksi antar organisme, misal antara sel inang dan parasit atau patogen. Contoh struktur glikan yang banyak ditemui di alam yang berikatan dengan makromolekul adalah dalam bentuk glikoprotein

atau glikolipid (Varki *et al.*, 2017). Dengan kata lain, glikoprotein adalah protein yang secara kovalen berikatan dengan glikan sedangkan glikolipid adalah lemak yang secara kovalen berikatan dengan glikan (Kazuaki and Jamey, 2006). Berikut pada Gambar 1 adalah ilustrasi sel membran (lipid bilayer) yang mengandung glikoprotein, glikolipid dan glikan.

Dalam ilmu biologi, suatu proses enzimatik dimana molekul glikan melekat secara kovalen dengan suatu makromolekul (protein atau lemak) dinamakan proses glikosilasi. (Drickamer and Taylor, 2006; Fuster and Esko, 2005; Moremen, *et al.*, 2012). Dengan segala keragamannya, secara struktural, glikosilasi memainkan peranan penting dalam menentukan struktur tiga dimensi, fungsi, dan stabilitas protein (Ricardo and Griebenow, 2009; Dalit and Yaakov, 2008). Sebagai contoh, gugus karbo-

hidrat dalam suatu makromolekul mempunyai peranan yang sangat penting dan spesifik dalam interaksi antara makromolekul dengan reseptornya dalam menjalankan suatu fungsi (Ono and Hako-

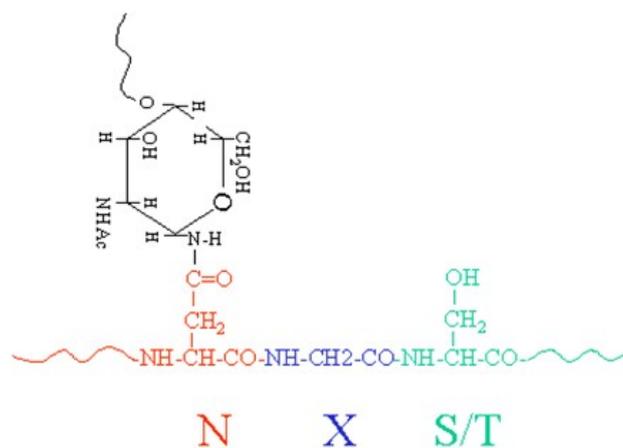
mori, 2004; Kazuaki and Jamey, 2006; Stowell and Ju, 2015). Glikosilasi memainkan peranan dalam menentukan respon selular suatu sel terhadap faktor yang mempengaruhinya.



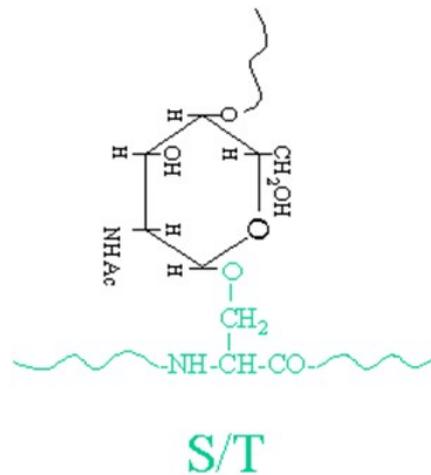
**Gambar 1.** Skema sel membran yang mengandung glikoprotein, glikolipid dan glikan. Diadaptasi dari : Animal Cell Biology, accessed 3 August 2011. (<https://animalcellbiology.wordpress.com/2011/08/03/chapter-3-bio-membrane-and-cell-surface-membrane-carbohydrates/>).

Walaupun banyak protein termodifikasi menjadi glikoprotein dan berikatan dengan berbagai macam glikans, tetapi pada manusia situs (lokasi) glikosilasi yang paling umum terjadi adalah glikosilasi-N dan glikosilasi-O. Glikosilasi-N terletak pada asam amino asparagin (N) dan mempunyai pola (motif) N-X-S/T (Gambar 2) dimana X bisa semua asam amino kecuali prolin.

Sedangkan S dan T masing-masing adalah asam amino serin dan treonin. Berbeda dengan glikosilasi-N, Glikosilasi-O terletak pada gugus asam amino serin atau treonin (Gambar 3). Glikosilasi-O tidak memiliki motif khusus seperti halnya pada glikosilasi-N (Jonathan, 2015; Kazuaki and Jamey, 2006; Varki, 2011; Nathan, 1986).



**Gambar 2.** Glikosilasi - N terjadi dengan adanya ikatan antara N-asetilglukosamin dengan asam amino asparagin (N). X bisa semua asam amino kecuali asam amino prolin. S dan T masing-masing adalah asam amino serin dan treonin (Nathan, 1986).



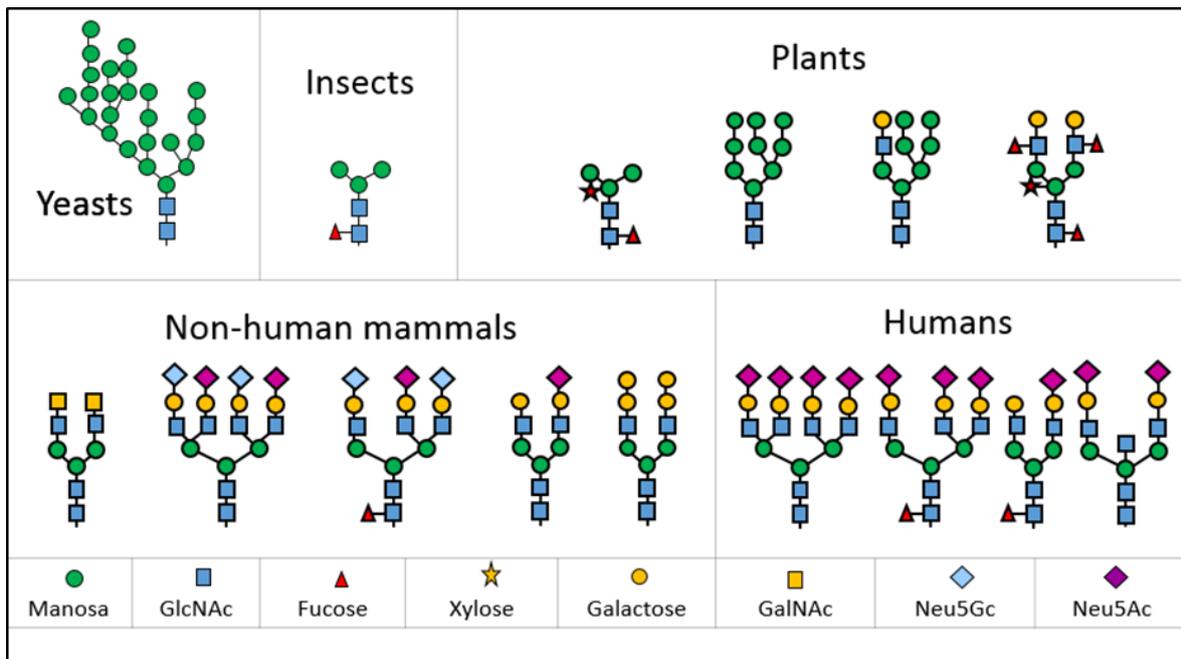
**Gambar 3.** Glikosilasi - O terjadi dengan adanya ikatan antara N-asetilgalaktosamin dan asam amino serin atau treonin. S dan T masing-masing adalah asam amino serin dan treonin (Nathan, 1986).

Disamping membentuk fitur struktural yang penting untuk menyokong kebutuhan fisiologis suatu organisme, glikan juga terlibat dalam mekanisme suatu penyakit yang berhubungan dengan struktur glikosilasi (Fuster and Esko, 2005). Pemahaman yang lebih baik tentang pola glikosilasi yang abnormal dalam berbagai penyakit dapat memberikan cara pengobatan baru untuk meningkatkan kualitas hidup pasien yang mempunyai masalah dengan struktur glikolasi dalam tubuhnya (Kazuaki and Jamey, 2006).

Beberapa pola glikosilasi-N (Gambar 4) terdapat pada beberapa jenis makhluk hidup termasuk diantaranya adalah kapang (yeast), insekta, tanaman, mamalia selain manusia dan manusia (Sharon and Vered, 2020). Dapat disimpulkan dari Gambar 4 bahwa walaupun pola glikosilasi-N dari berbagai macam makhluk hidup berbeda-beda tetapi terdapat persamaan yang nyata yaitu terdapatnya 2 molekul glukosamin pada posisi pangkal dan 3 molekul manosa pada percabangan awal. Pola glikosilasi-N pada kapang (yeast) terlihat mempunyai kandungan molekul manosa yang tinggi. Sedangkan insekta mempunyai struktur yang lebih sederhana dan mempunyai fukosa. Pada tanaman, struktur glikosilasi-N sangat kompleks dan sebagian mengandung xylose. Struktur glikosilasi-N pada sel mamalia mempunyai kemiripan yang tinggi dengan sel manusia. Perbedaan yang sangat

nyata antara mamalia-non human dan manusia terletak pada molekul yang terletak pada bagian ujung. Pada mammalian-non human, pada bagian ujung terdapat 2 tipe asam sialat, yaitu asam sialat tipe Neu5GC (N-glycoylneuraminic acid) dan tipe Neu5Ac (N-acetylneuraminic acid). Sedangkan pada manusia, pada bagian ujung hanya didominasi oleh satu tipe asam sialat, yaitu asam sialat tipe Neu5Ac (N-acetylneuraminic acid) (Sharon and Vered, 2020).

Fenomena keberadaan glikosilasi-N hampir selalu diasosiasikan dengan eukaryot, tetapi kenyataannya fenomena glikosilasi sebenarnya juga terdapat pada prokaryot. Bahkan keberadaan glikosilasi-N pada *Halobacterium salinarum* telah dilaporkan sejak tahun 1976 oleh Mescher and Strominger (1976). Kemajuan teknologi analisa glikan telah mengungkapkan bahwa eukaryot juga memiliki glikoprotein (Szymanski dan Wren, 2005). Riset yang dilakukan oleh Young *et al* (2002) dan Wacker *et al.* (2002) pada bakteri patogen *Campylobacter jejuni* akhirnya lebih meyakinkan lagi bahwa glikosilasi-N juga terdapat pada prokaryot. Selain itu riset ini menekankan lagi bahwa glikosilasi-N dengan pola yang hampir sama terdapat pada 3 domain kehidupan, yaitu: eukaryot, prokaryot dan archae (Varki, 2017; Anne *et al.*, 2010).



**Gambar 4.** Perbedaan pola struktur glikosilasi-N pada berbagai organisme. Diadaptasi dari: Sharon and Vered (2020).

Perkembangan studi tentang glikans yang begitu penting dalam kehidupan suatu organisme sangat jauh tertinggal bila dibandingkan dengan studi tentang biologi molekuler terutama dalam kaitannya dengan teknologi rekombinan DNA yang dimulai sejak tahun 1970an. Salah satu yang menjadi penyebab kesulitan studi tentang glikan karena strukturnya yang kompleks dan tidak bisa diprediksi. Sebaliknya, pada makro molekul seperti DNA, RNA dan protein yang dalam sintesisnya menggunakan *template* (cetakan) membuat molekul yang terbentuk dapat diprediksi dengan presisi yang tinggi (Jonathan, 2015). Tetapi, banyaknya perkembangan teknologi baru dalam analisa makromolekul termasuk glikan telah membuka pendekatan baru untuk mengeksplorasi struktur dan fungsi glikan dan konjugatnya dalam glikoprotein.

**PROTEIN SORTING PADA ENDOPLASMA RETIKULUM AND GOLGI**

Agar suatu sel atau organisme bisa berfungsi, mempertahankan dan melanjutkan kehidupannya dengan normal, maka protein yang diproduksi oleh sel tersebut harus melalui suatu proses lokalisasi

atau diarahkan ke organel yang spesifik dengan tepat, misal : mitokondria, kloroplas, sitosol, lisosom atau organel yang lain. Proses transprotasi suatu protein ke suatu organel tertentu dinamakan *protein sorting*. Proses ini sangat penting agar seluruh fungsi dari sel dapat berjalan sebagaimana mestinya dan dapat menyokong kehidupan normal suatu organisme (Aebi, 2013; Haltiwanger and Lowe, 2004). Secara umum, proses *protein sorting* terbagi dalam beberapa tahap dan melibatkan beberapa organel. Tahap pertama pada *protein sorting* terjadi pada saat pembentukan awal rantai protein pada ribosom yang terdapat pada sitosol. Beberapa protein yang baru terbentuk memiliki sinyal spesifik yang berfungsi untuk mengarahkan protein tersebut ke endoplasma retikulum (ER) (Drickamer and Taylor, 2006).

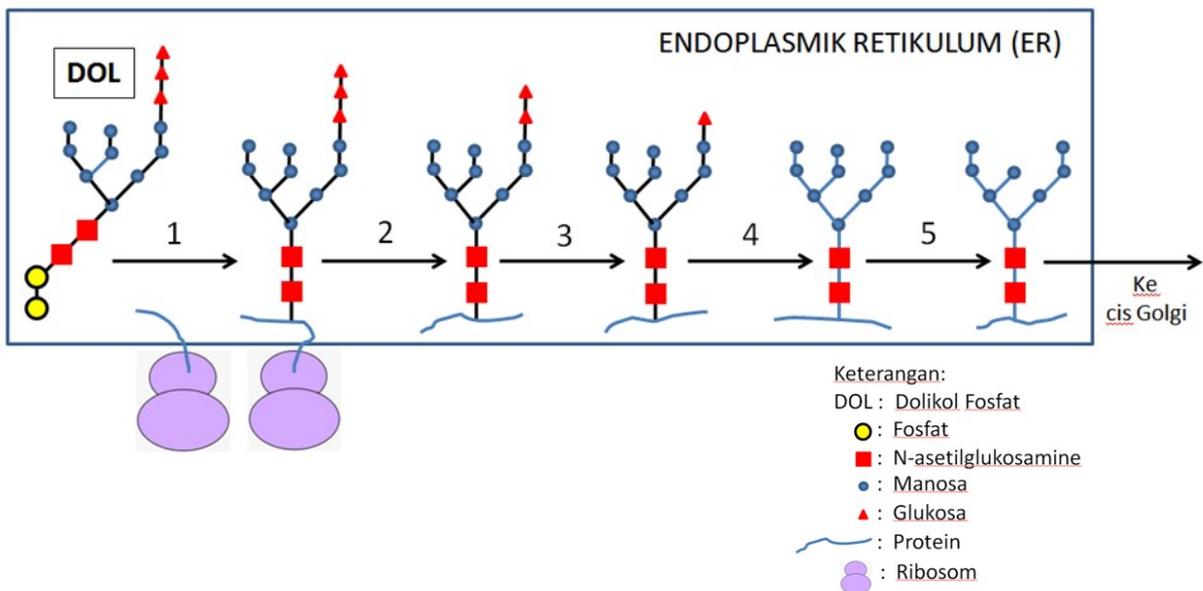
Setelah proses *protein sorting* selesai dilakukan di ER, protein kemudian diarahkan ke suatu organel selanjutnya yang bernama golgi. Pada golgi, proses *protein sorting* berlanjut dengan tujuan agar dalam proses transportasi berikutnya protein tersebut dapat mencapai organel yang diinginkan. Jalur dan tahapan yang dilalui oleh

suatu protein dari awal terbentuknya sampai mencapai organel akhir yang dituju dinamakan *Secretory Pathway*. Sebagian besar protein yang disekresikan oleh sel mengandung rantai karbohidrat (Rudd *et al.*, 2001). Seperti telah dijelaskan sebelumnya, penambahan dan pemrosesan rantai karbohidrat pada protein merupakan proses utama pada sebagian besar modifikasi protein pada suatu organisme. Keberadaan beberapa rantai karbohidrat pada protein tertentu dijadikan sebagai penanda (marker) kemana protein tersebut harus bergerak dan sangat penting dalam proses *protein sorting* selanjutnya di ER dan golgi.

**BIOSINTESIS GLIKOSILASI-N**

Biosintesis glikoprotein adalah suatu proses yang kompleks dan melibatkan beberapa proses

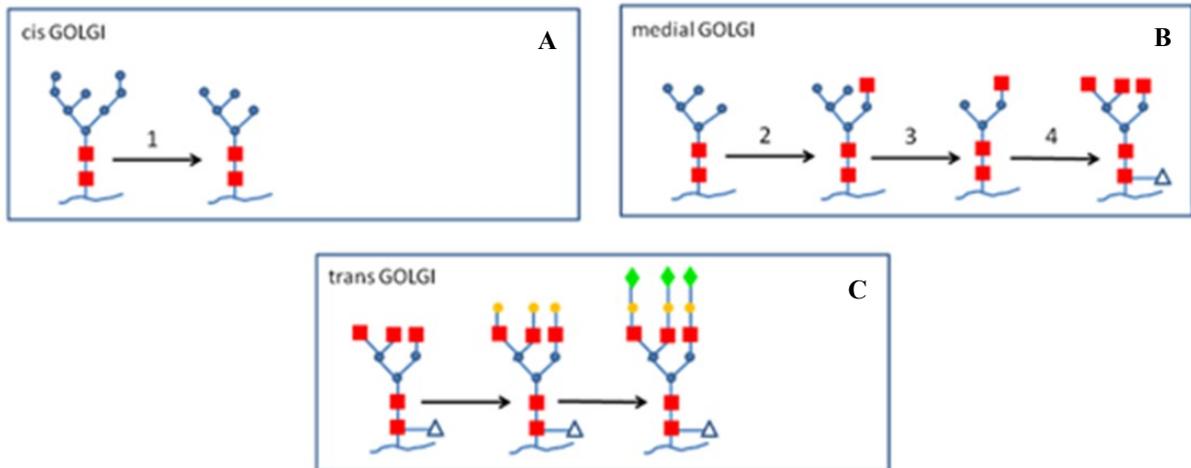
integrasi glikan kedalam suatu molekul protein sehingga molekul tersebut menjadi suatu gugus glikoprotein yang mempunyai fungsi seperti yang diinginkan. Biosintesis untuk glikosilasi-N pertamakali terjadi di organel ER (Kornfeld and Kornfeld, 1985; Bieberich, 2014; Varki *et al.*, 1998; Kazuaki and Jamey, 2006) (Gambar 5) dimana pada step ini terdapat molekul precursor, dolikol fosfat. Molekul dolikol fosfat kemudian ditransfer ke protein yang baru diproduksi oleh ribosom (step1, Gambar 5). Pada reaksi berikutnya, satu persatu 3 gugus glukosa tereliminasi dan akhirnya diikuti dengan tereliminasi satu gugus manosa (step 2-5, Gambar 5). Setelah melalui beberapa reaksi, molekul protein yang berikatan dengan gugus karbohidrat ditransfer ke organel berikutnya, yaitu: cis golgi (Gambar 5).



**Gambar 5.** Proses sintesis glikosilasi-N pada endoplasma retikulum (ER).

Secara umum berdasarkan mekanisme protein sorting, golgi dibagi menjadi 3 bagian yaitu: cis, medial dan trans (Gambar 6). Pada cis golgi gugus karbohidrat yang terikat pada protein mengalami eliminasi 3 molekul manosa (Gambar 6A). Dari cis golgi, molekul protein ini kemudian masuk ke medial golgi (Gambar 6B). Pada medial golgi, 2 gugus manosa tereliminasi. Selain itu, pada medial

golgi ini molekul protein mengalami penambahan 3 gugus N-asetilglukosamin dan 1 gugus fukosa. Dari medial golgi, protein kemudian berpindah ke tahap akhir yaitu ke trans golgi (Gambar 6C). Pada trans golgi, protein mengalami 3 penambahan gugus galaktosa dan diakhiri dengan penambahan 3 gugus asam sialat pada gugus galaktosa.



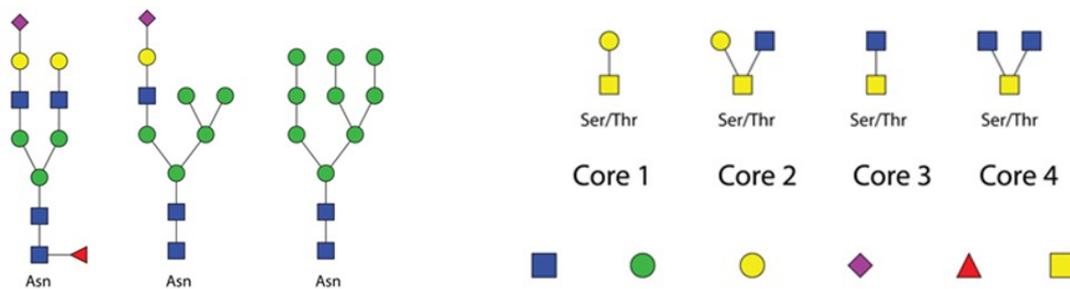
**Gambar 6.** Proses glikosilasi-N pada golgi. A: cis golgi; B: medial golgi; C: trans golgi.

**PERBEDAAN STRUKTUR GLIKOSILASI-N DAN GLIKOSILASI-O**

Kompleksitas struktur glikoprotein dapat terjadi karena variabilitas dalam urutan glikan dan pola percabangannya. Struktur glikosilasi-N dapat diklasifikasikan dalam tiga kategori menurut glikan dan struktur yang dikandungnya, yaitu: 1) tipe kompleks, 2) tipe hibrid, dan 3) tipe high manosa (Gambar 7). Tidak semua proses glikosilasi berjalan sempurna. Ketidak sempurnaan proses inilah yang membuat glikosilasi-N mempunyai tiga tipe, yaitu: kompleks, hibrid dan high manosa. Tipe high manosa terjadi karena masalah dalam penambahan jumlah manosa. Sedangkan tipe hibrid terjadi

karena masalah dengan enzim manosidase didalam sel Tipe hibrid adalah semacam tipe gabungan antara tipe kompleks dan tipe high manosa (Jonathan, 2015).

Pada tipe kompleks pada ujung dasarnya terdapat gugus fukosa, sedangkan pada ujung atasnya terdapat gugus asam sialat. Molekul asam sialat memainkan peran yang sangat penting dalam mengatur waktu paruh, bioavailabilitas, aktivitas biologi dan sirkulasi glikoprotein. Karena diketahui bahwa struktur glikan dapat meningkatkan stabilitas glikoprotein maka pendekatan manipulasi glycoengineering sering dilakukan untuk meningkatkan bioavailabilitas protein tersebut.



**Gambar 7.** Skema struktur glikan pada glikosilasi-N- dan glikosilasi-O.

GlcNAc = N-Asetilglukosamin, MNS = manosa, GLTS = galaktosa, AS = asam sialat, FCS = fukosa, GalNAc = N-asetilgalaktosamin, Asn = asam amino asparagin, Ser = asam amino serin, Thr = asam amino treonin

Berbeda dengan tipe glikosilasi-N, tipe glikosilasi-O mempunyai struktur yang lebih sederhana (Gambar 7). Terdapat 4 jenis glikosilasi-O, yaitu jenis Core 1, 2, 3 dan 4. Pada ujung dasar struktur glikosilasi-O terdapat molekul N-asetilgalaktosamin. Struktur pada Core 1, N-asetilgalaktosamin hanya berikatan dengan galaktosa. Pada struktur Core 2, N-asetilgalaktosamin berikatan dengan galaktosa dan N-asetil glukosamin. Sedangkan pada struktur Core 3 dan Core 4, masing-masing berikatan dengan satu dan dua molekul N-asetilglukosamin.

Selain berbeda dalam struktur, biosintesis glikosilasi-N dan glikosilasi-O juga sangat berbeda. Pada glikosilasi-O penambahan gugus karbohidrat dilakukan satu persatu dengan menggunakan enzim glicosyltransferase (Jonathan, 2015; Kazuaki and Jamey, 2006). Sedangkan pada biosintesis glikosilasi-N, awal penambahan karbohidrat dilakukan sekaligus 14 gugus karbohidrat dan diikuti dengan tahapan yang sangat kompleks yang meliputi eliminasi beberapa gugus karbohidrat dan diikuti dengan penambahan gugus karbohidrat yang lain. Kompleksitas biosintesis glikosilasi-N ditunjukkan dengan banyaknya enzim yang terlibat dimana pada setiap tahap eliminasi dan penambahan gugus karbohidrat dilakukan oleh enzim yang berbeda (Kazuaki and Jamey, 2006).

#### PERAN GLIKOSILASI DALAM OBAT BIOFARMASI

Banyak molekul bioaktif yang didapatkan dalam mempunyai ikatan dengan gugus glikan. Glikan yang berinteraksi dengan suatu molekul dapat memberikan efek yang luarbiasa terhadap biosintesis, stabilitas, sifat, dan waktu paruh pada molekul terkait dalam suatu organisme (Sinclair and Elliott, 2005; Butler, 2006), misal: heparin sulfat yang banyak digunakan sebagai pencegah pembekuan darah (Sarrazin *et al.*, 2011). Selain heparin sulfat, semua antibiotik aminoglikosida memiliki komponen karbohidrat yang sangat penting untuk aktivitasnya sebagai antibiotik. Hal ini membuat glikobiologi menjadi semakin penting dalam bioteknologi modern.

Dalam beberapa dekade terakhir, terapi berbasis protein semakin banyak digunakan. Tetapi,

obat-obatan berbasis protein masih mempunyai banyak masalah, termasuk diantaranya adalah: ketidakstabilan fisik dan kimia yang dapat terjadi pada proses produksi, pemurnian, penyimpanan, dan pengiriman dimana hal ini dapat berdampak buruk terhadap efikasi produk terapeutik tersebut (Hossler *et al.*, 2009; Huijuan dan Marc d'Anjou, 2009). Dalam industri biofarmasi, sistem kultur sel mamalia, terutama sel ovarium hamster Cina (CHO) sering digunakan untuk produksi glikoprotein terapeutik (Jayapal *et al.*, 2007). Hal ini karena sel mamalia mempunyai profil glikosilasi protein yang menyerupai pada pola glikosilasi pada manusia (Chung *et al.*, 2008). Struktur glikosilasi yang tepat adalah hal yang sangat mendasar dan akan mempengaruhi kualitas protein tersebut untuk dapat menghasilkan efek terapi seperti yang diinginkan (Helenius and Aebi, 2001). Oleh sebab itu profil glikosilasi yang stabil merupakan kriteria yang sangat penting dan harus memenuhi regulasi yang telah ditetapkan oleh institusi yang memberikan persetujuan apakah glikoprotein yang dihasilkan telah memenuhi syarat yang telah ditentukan. Studi menunjukkan bahwa profil glikosilasi dapat dipengaruhi oleh jenis sel yang digunakan, media dan proses produksi (Huijuan dan Marc d'Anjou, 2009; Hossler *et al.*, 2009). Memahami dan optimasi proses glikosilasi untuk meningkatkan khasiat terapeutik merupakan tujuan umum bagi para peneliti di dunia akademis dan industri. Pola glikosilasi protein terapeutik yang diproduksi dalam sistem ekspresi mamalia pada umumnya masih bersifat heterogen dan dapat bervariasi dari batch ke batch. Oleh karena itu studi farmakokinetik, farmakodinamik, bioavailabilitas, praklinis dan klinis dimana peran glikosilasi sangat dominan harus dilakukan (Huijuan dan Marc d'Anjou, 2009; Helenius dan Aebi, 2001).

#### GLIKOSILASI DAN KANKER

Glikobiologi telah berkembang sedemikian pesat dan memberikan pemahaman yang lebih baik terhadap dampak glikosilasi pada biologi kanker dan penyebarannya. Pola glikosilasi tertentu sering digunakan sebagai marker untuk mendeteksi pertumbuhan suatu sel kanker (Adameczyk *et al.*, 2012; Häuselmann and Borsig, 2014). Hal ini karena per-

tumbuhan sel kanker pada sel tertentu juga diikuti oleh perubahan pada pola glikosilasinya. Perubahan pola glikosilasi pada sel kanker sering juga dinamakan dengan “oncofetal” yang mempunyai suatu perubahan awal sebelum berubah menjadi sel kanker (Kazuaki dan Jamey, 2006; Pinho dan Reis, 2015). Pertumbuhan sel tumor adalah hal yang sangat kompleks, tetapi secara umum dapat dikatakan bahwa pertumbuhan tumor tergantung pada kemampuan sel kanker untuk melewati checkpoint pembelahan sel (cellular division checkpoints), menghindari sinyal kematian (death signals), menghindari sistem pengawasan kekebalan tubuh dan akhirnya bermigrasi ke situs metastasis. Proses glikosilasi memiliki peran dalam proses penyebaran sel kanker (Ferreira *et al.*, 2018).

Modifikasi pada glikosilasi yang sering terjadi pada kanker adalah perubahan panjang dari rantai glikan dimana pada glikosilasi-O rantainya lebih pendek dan untuk glikosilasi-N rantainya lebih bercabang (Colin and Tyler, 2019). Selain itu, perubahan juga terjadi pada proses sialilasi dan fukosilasi. Perubahan pola glikosilasi pada kanker berkontribusi pada perkembangan tumor dan biasanya mempengaruhi tumor proliferasi, invasi, metastasis, dan angiogenesis (Pinho and Reis, 2015; Fuster and Esko, 2005). Dua mekanisme utama yang mendasari keterkaitan antara tumor dengan perubahan struktur karbohidrat pertama kali diteliti oleh Hakomori dan Kannagi, dalam apa yang disebut proses sintesis tidak lengkap (incomplete synthesis) dan proses neo sintesis (Kannagi *et al.*, 2008; Hakomori and Kannagi, 1983). Proses incomplete synthesis lebih sering terjadi pada tahap awal kanker dimana hal ini merupakan konsekuensi dari gangguan sintesis glikan kompleks pada sel epitel pada kanker gastrointestinal dan kanker payudara (Peixoto *et al.*, 2016; Cotton *et al.*, 2017). Sebaliknya, sintesis neo, sering didapatkan pada banyak jenis kanker pada stadium lanjut (Kannagi *et al.*, 2008). Dengan semakin banyaknya data tentang pola glikosilasi yang berhubungan dengan banyak jenis kanker tentunya hal ini akan sangat bermanfaat dalam diagnosis dan treatment terhadap penyakit kanker.

## REKAYASA GLIKOPROTEIN

Telah diketahui bahwa gugus glikan secara umum dapat meningkatkan stabilitas molekul glikoprotein. Hal ini membuat manipulasi gugus glikoprotein dapat dijadikan sebagai dasar untuk meningkatkan karakteristik suatu protein farmasetik (Hamilton *et al.*, 2006; Huijuan Li and Marc d’Anjou, 2009; Hamilton dan Gerngross, 2007). Hal ini dapat dicapai dengan cara mengetahui dibagian mana dalam suatu protein yang tidak stabil dan memperkenalkan pendekatan glikosilasi pada daerah protein tersebut sehingga karakter farmakodinamik dan farmakokinetik dari protein tersebut dapat ditingkatkan. Hal yang sering terjadi pada glikoprotein termasuk diantaranya adalah rendahnya ekspresi protein yang dihasilkan, variabilitas yang disebabkan oleh makro dan mikro heterogenitas, protein mudah terdegradasi oleh hati sehingga waktu paruhnya menjadi sangat rendah. Kemajuan pemahaman proses glikosilasi dan strategi overekspresi gen yang terlibat langsung dalam proses glikosilasi memungkinkan untuk mendisain glikoprotein yang ditargetkan (Hamilton dan Gerngross, 2007, Gerngross, 2004; Jonathan, 2015; Varki, 2017; Kazuaki and Jamey, 2006; Santoso *et al.*, 2019 Santoso *et al.*, 2019a).

Dalam hal ini sebagai contoh adalah penambahan gugus karbohidrat (glikan) pada eritropoietin (EPO). Molekul EPO adalah suatu glikoprotein yang sebagian besar disintesa pada ginjal dan berperan penting dalam pembentukan sel darah merah. Oleh karena itu EPO sering digunakan untuk pasien yang mengalami anemia. Pada tubuh manusia, native molekul EPO memiliki 3 sites glikosilasi-N. Dengan menggunakan teknologi rekayasa glikoprotein, 2 sites glikosilasi-N telah ditambahkan pada native EPO yang memiliki 3 sites sehingga total molekul EPO hasil rekayasa memiliki 5 sites glikosilasi-N. Dengan penambahan ini maka jumlah asam sialat yang terdapat pada molekul EPO terjadi penambahan, dari 14 menjadi 22 molekul asam sialat. Dari hasil penelitian ini terbukti bahwa penambahan jumlah asam sialat pada EPO mampu untuk meningkatkan waktu paruh dan bioavailabilitasnya (Hamilton dan Gerngross, 2007, Gerngross 2004; Santoso *et al.*, 2019a; Santoso *et al.*, 2019b).

Sistem ekspresi yang umum digunakan memproduksi glikoprotein rekombinan biasanya menghasilkan campuran glikans yang berbeda pada protein yang sama. Dengan kata lain, glikans yang berbeda kemungkinan bisa ditemukan di situs glikosilasi yang sama. Keadaan semacam ini tidak diinginkan karena glikoprotein yang dihasilkan dapat mempunyai keragaman struktural yang tinggi sehingga sangat bervariasi (Jonathan. 2015). Hal semacam ini dapat terjadi karena secara struktural proses glikosilasi sangat kompleks dan heterogen (Kazuaki dan Jamey, 2006). Secara umum, terdapat dua jenis heterogenitas dalam proses glikosilasi, yaitu: makro heterogenitas dan mikro heterogenitas. Makro heterogenitas adalah variabilitas pada glikoprotein yang terjadi karena perbedaan dalam lokasi terjadinya glikosilasi. Sedangkan mikro heterogenitas adalah variabilitas karena gugus karbohidrat yang diintegrasikan pada protein bisa berbeda. Karena semua situs potensial untuk glikosilasi ini tidak secara otomatis digunakan maka hal ini akan menyebabkan terbentuknya glikoform, yaitu protein yang sama tetapi mempunyai berat molekul yang berbeda karena mempunyai jumlah gugus glikans yang berbeda (Jonathan, 2015). Mikro heterogenitas muncul dari variasi dalam pemrosesan glikosilasi-N yang tergantung pada banyak faktor seluler termasuk ekspresi spesifik pada jaringan tertentu, enzim yang terlibat dalam sintesis, dan ketersediaan donor gula nukleotida. Untuk menghadapi masalah ini, manipulasi dapat dilakukan pada beberapa enzim yang terlibat dalam proses glikosilasi sehingga proses glikosilasi yang terjadi dapat lebih efisien (Martina and Richard, 2015; Moremen *et al.*, 2012).

Pendekatan rekayasa pada glikoprotein biasanya dilakukan pada glikosilasi-N dimana secara umum pendekatan yang dilakukan meliputi: 1) menghindari terjadinya makro heterogenitas, 2) mengurangi terjadinya mikro heterogenitas, dan 3) menghilangkan karbohidrat yang bukan berasal dari manusia (non-human) atau dapat menyebabkan efek imunogenik (Larissa and Chi, 2016). Beberapa faktor yang menyebabkan terjadinya makro heterogenitas pada glikoprotein termasuk diantaranya adalah sekuens asam amino di sekitar konsensus

sekuens, struktur sekunder, posisi konsensus sekuens dan modifikasi protein lain seperti pembentukan ikatan disulfida berkontribusi pada efisiensi glikosilasi-N (Zielinska *et al.*, 2012; Shrimal and Gilmore, 2013; Larissa and Chi, 2016). Untuk mengatasi masalah ini hal yang mungkin dapat dilakukan adalah dengan cara melakukan manipulasi pada beberapa enzim yang terlibat dalam transportasi gugus karbohidrat, misal enzim transferase. Cara lain yang mungkin dapat dilakukan adalah dengan melakukan mutasi pada gugus konsensus sekuens dari Asn-X-Ser menjadi Asn-X-Thr dimana gugus yang terahir ini mempunyai kemampuan yang lebih efisien dalam melakukan glikosilasi. Kelemahan utama dari strategi ini adalah perubahan urutan asam amino primer glikoprotein kemungkinan dapat mempengaruhi sifat protein dan dapat mengurangi efisiensi regulasi pada glikoprotein tersebut (Elliott *et al.*, 2013; Egrie and Browne, 2001; Song *et al.*, 2013).

## GLIKOBILOGI DAN BIOLOGI MOLEKULER

Sebagai suatu cabang ilmu pengetahuan yang berhubungan dengan karbohidrat, glikobiologi dengan cepat telah muncul sebagai ilmu yang banyak ditekuni karena terbukti bahwa glikan ternyata merupakan suatu komponen yang sangat penting dalam kehidupan suatu sel yang kompleks (Varki, 2011). Lalu bagaimana posisi glikobiologi berintegrasi dalam konsep modern biologi molekuler? Dogma dalam biologi molekuler adalah bahwa secara molekuler informasi biologis mengalir dari DNA ke RNA ke protein. Konsep ini berbasis pada “cetakan” kode genetik (genetic code template) dimana kode yang terdapat pada DNA akan membentuk RNA dan kode dari RNA (transfer RNA) akhirnya membentuk asam amino. Asam amino adalah semacam bahan bangunan (building block) dari protein. Dengan adanya sistem “cetakan” ini, maka manipulasi molekul protein dapat dilakukan hanya dengan mengubah kode genetik pada molekul DNA. Selain itu, informasi yang didapat dari sistem kode genetik dapat digunakan untuk menunjukkan kekerabatan suatu organism (Gagneux and Varki, 1999). Sehingga secara umum dengan

diketuainya urutan dari DNA, informasi genetik suatu organisme dapat diketahui dengan presisi yang relatif tinggi.

Berdasar pada dogma biologi molekuler, ilmuwan awalnya berasumsi bahwa hanya dengan mempelajari molekul DNA akan banyak informasi yang didapat untuk menjelaskan tentang susunan sel, jaringan, organ, sistem fisiologis dan organisme secara utuh. Tetapi ternyata membuat suatu sel membutuhkan banyak metabolit molekul kecil serta dua kelas utama lainnya, selain protein, yaitu makromolekul lipid dan makromolekul karbohidrat yang berfungsi sebagai perantara dalam menghasilkan energi, sistem komunikasi antar molekul dan komponen struktur suatu sel (Kazuaki and Jamey, 2006). Sistem seperti ini lebih menjelaskan lagi pada kita bahwa bagaimana jumlah gen yang relatif kecil dapat menghasilkan kompleksitas biologis yang luar biasa besar. Human genome project telah menunjukkan pada kita bahwa ternyata jumlah gen pada manusia relatif rendah, yaitu hanya sekitar 25,000 gen (Jonathan, 2015). Bagaimana jumlah gen yang relatif rendah ini bisa melakukan fungsinya dengan baik dalam perkembangan dan pertumbuhan suatu organisme yang begitu kompleks? Tentunya selain faktor lain misal: regulasi suatu gen, maka peran makromolekul lipid dan karbohidrat sangat besarnya fungsinya. Hal ini menjelaskan pada kita bahwa jumlah gen yang relatif kecil ternyata mampu menghasilkan kompleksitas biologis untuk menyokong kehidupan suatu organisme

## KESIMPULAN

Glikobiologi adalah suatu ilmu yang berhubungan dengan struktur, biosintesis, glikans dan glikosilasi baik pada protein maupun lipid yang tersebar luas di alam. Glikobiologi telah berkembang dengan pesat dan telah memberikan dampak yang sangat besar, terutama beberapa inovasi dalam dunia kesehatan. Glikosilasi adalah modifikasi pasca-translasi yang paling umum dan dapat mempengaruhi fungsi suatu protein. Pada proses glikosilasi glikan melekat secara kovalen pada protein yang terjadi di ER dan golgi. Mekanisme glikosilasi adalah proses yang sangat rumit dan melibatkan banyak enzim. Hal ini membuat kesalahan dalam

proses glikosilasi dapat terjadi dan dapat menimbulkan adanya glikoprotein dengan pola glikoform yang sangat bervariasi dimana tentunya hal seperti ini tidak diinginkan. Sebaliknya, kesalahan dalam proses glikosilasi dapat juga digunakan sebagai marker pada beberapa jenis kanker.

Dalam beberapa dekade terakhir, penggunaan terapi berbasis protein secara substansial telah meningkat drastis untuk pengobatan berbagai macam jenis penyakit. Karena glikans mempunyai potensi untuk meningkatkan stabilitas glikoprotein secara keseluruhan maka manipulasi glikosilasi melalui glycoengineering dapat menjadi pendekatan yang menjanjikan untuk dapat memperbaiki stabilitas, waktu paruh dan bioavailabilitas obat berbasis protein yang diinginkan. Hal ini telah mendorong pencarian suatu inovasi untuk meningkatkan kestabilan obat yang diinginkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Adamczyk, B., Tharmalingam, T. and Rudd, P.M., 2012. Glycans as cancer biomarkers. *Biochim. Biophys. Acta*, 1820, pp. 1347–1353.
- Aebi, M., 2013. N-linked protein glycosylation in the ER. *Biochim. Biophys. Acta*. 1833, pp. 2430–2437.
- Animal Cell Biology, accessed 3 August 2011. (<https://animalcellbiology.wordpress.com/2011/08/03/chapter-3-bio-membrane-and-cell-surface-membrane-carbohydrates/>).
- Anne, D., Alaa, G., Federico, S., and Paul, H., 2010. Similarities and Differences in the Glycosylation Mechanisms in Prokaryotes and Eukaryotes. *International Journal of Microbiology*. Article ID 148178, 14 pages. doi:10.1155/2010/148178
- Bieberich, E., 2014. Synthesis, processing, and function of N-glycans in N-glycoproteins. *Adv. Neurobiol*, 9, pp. 47–70.
- Butler, M., 2006. Optimisation of the cellular metabolism of glycosylation for recombinant proteins produced by mammalian cell systems. *Cytotechnology*, 50, pp. 57-76.
- Chung, C.H., Mirakhur, B., Chan, E., Le, Q.T, Berlin, J., Morse, M., Murphy, B.A., Satinover, S.M., Hosen, J., and Mauro, D., 2008. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *N. Engl. J. Med*, 358, pp. 1109-1117.
- Colin, R., Tyler, J.S, 2019. Matthew B. Renfrow and Jan Novak. Glycosylation in health and disease. *Nature Review*, 15, pp. 346-366.
- Cotton, S., Azevedo, R., Gaitero, C., Ferreira, D., Lima, L., Peixoto A., 2017. Targeted O-glycoproteomics explored increased sialylation and identified MUC16 as a poor prognosis biomarker in advanced-stage bladder tumours. *Mol. Oncol*, 11, pp. 895–912.

- Dalit, S.B. and Yaakov, L., 2008. Effect of glycosylation on protein folding: A close look at thermodynamic stabilization. *PNAS*, 105(24), pp. 8256-8261.
- Dwek, R.A. 1996. *Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars*. Chem. Rev, 96 (2), pp. 683–720.
- Drickamer K, Taylor ME (2006). *Introduction to Glycobiology* (2nd ed.). Oxford University Press, USA. ISBN 978-0-19-928278-4.
- Egrie, J.C. and Browne, J.K., 2001. Development and characterization of novel erythropoiesis stimulating protein (NESP). *Br. J. Cancer*, 84, pp. 3–10.
- Elliott, S., Lorenzini, T. and Asher, S., 2013. Enhancement of therapeutic protein in vivo activities through glycoengineering. *Nat. Biotechnol*, 21, pp. 414–21.
- Ferreira, I. G. *et al.* 2018. Glycosylation as a main regulator of growth and death factor receptors signaling. *Int. J.Mol. Sci.* 19, E580.
- Fuster, M.M. and Esko, J.D., 2005. The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets. *Nat. Rev. Cancer*, 5, pp. 526–542.
- Gagneux, P. and Varki, A., 1999. Evolutionary considerations in relating oligosaccharide diversity to biological function. *Glycobiology*, 9, pp. 747–755.
- Gerngross, T.U. 2004. Advances in the production of human therapeutic proteins in yeasts and filamentous fungi. *Nat. Biotechnol*, 22, pp. 1409-1414.
- Hakomori, S. and Kannagi, R., 1983. Glycosphingolipids as tumor-associated and differentiation markers. *J. Natl. Cancer Inst.* 71, pp. 231–251.
- Haltiwanger, R.S. and Lowe, J.B., 2004. Role of glycosylation in development. *Annu. Rev. Biochem.* 73, pp. 491–537.
- Hamilton, S.R., Davidson, R.C., Sethuraman, N., Nett, J.H., Youwei, J.Y., Rios, S., Bobrowicz, P., Stadheim, T.A., Li, H., Choi, B.K., Hopkins, D., Wischnewski, H., Roser, J., Mitchell, T., Strawbridge, R.R., Hoopes, J., Wildt, S. and Gerngross, T.U., 2006. Humanization of yeast to produce complex humanization of yeast to produce complex terminally sialylated glycoproteins. *Science*, 313, pp. 1441-1443.
- Hamilton, S.R. and Gerngross, T.U., 2007. Glycosylation engineering in yeast: the advent of fully humanized yeast. *Curr. Opin. Biotechnol.* 18, pp. 387–392.
- Häuselmann, I. and Borsig, L., 2014. Altered tumor-cell glycosylation promotes metastasis. *Front Oncol*, 4, 28.
- Helenius, A. and Aebi, M. 2001. Intracellular functions of N-glycans. *Science*, 291, pp. 2364-2369.
- Hossler, P. Khattak, S.F. and Li, Z.J., 2009. Optimal and consistent protein glycosylation in mammalian cell culture. *Glycobiology*, 19, pp. 936-949.
- Huijuan, L. and Marc d'Anjou., 2009. Pharmacological significance of glycosylation in therapeutic proteins. *Curr. Opinion in Biotech*, 20(6), pp. 678–684.
- Jayapal, K.P., Wlaschin, K.F., Hu, W.S. and Yap M.G., 2007. Recombinant protein therapeutics from CHO cells-20 years and counting. *Chemical Engineering Progress*, 103, pp. 40–47.
- Jonathan, S., 2015. *Bacterial modulation of host glycosylation - in infection, biotechnology, and therapy*. Dissertation. Lund University, Sweden.
- Kannagi, R., Yin, J., Miyazaki, K. and Izawa, M., 2008. Current relevance of incomplete synthesis and neo-synthesis for cancer-associated alteration of carbohydrate determinants–Hakomori's concepts revisited. *Biochim Biophys Acta.* 1780, pp. 525–531.
- Kazuaki Ohtsubo and Jamey, D.M., 2006. Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease. *Cell*, 126, pp. 855-867.
- Kornfeld, S. and Kornfeld, R., 1985. Assembly of asparagine-linked oligosaccharides. *Annu. Rev. Biochem.* 54, pp. 631–644.
- Larissa, K. and Chi, H.Wong., 2016. *Understanding the Chemistry and Biology of Glycosylation with Glycan Synthesis*. *Annu. Rev. Biochem.* pp. 85: 599–630
- Martina, D. and Richard, S., 2015. Using glyco-engineering to produce therapeutic proteins. *Expert Opin Biol Ther*, 15 (10), pp. 1501–1516.
- Mescher, L. and Strominger, J.L., 1976. Purification and characterization of a prokaryotic glycoprotein from the cell envelope of *Halobacterium salinarum*. *Journal of Biological Chemistry*, 251(7), pp. 2005–2014.
- Moremen, K.W., Tiemeyer, M. and Nairn, A.V., 2012. Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 13, pp. 448–462.
- Nathan, S., 1986. *Biochemical Nomenclature (JCBN) Nomenclature of glycoproteins, glycopeptides and peptidoglycans Recommendations*. *Eur. J. Biochem.*, 159, pp. 1-6.
- Ono, M. and Hakomori, S., 2004. Glycosylation defining cancer cell motility and invasiveness. *Glycoconj J*, 20, pp. 71–78.
- Peixoto, A., Fernandes, E., Gaitero, C., Lima, L., Azevedo, R., Soares, J., 2016. Hypoxia enhances the malignant nature of bladder cancer cells and concomitantly antagonizes protein O-glycosylation extension. *Oncotarget*, 7, pp. 63138–63157.
- Pinho, S.S. and Reis, C.A., 2015. Glycosylation in cancer: mechanisms and clinical implications. *Nat. Rev. Cancer*, 15, pp. 540–555.
- Ricardo, J.S. dan Griebenow, K., 2009. Effects of Glycosylation on the Stability of Protein Pharmaceuticals. *J Pharm Sci*, 98(4), pp. 1223–1245.
- Rudd, P., Elliott, T., Cresswell, P., Wilson, I. and Dwek, R., 2001. Glycosylation and the immune system. *Science*, 291, 8.
- Santoso, A., Wisnuwardhani, P.H., Kusumawati, A., Rubiyana, Y., Septisetyani, E.P. and Nurainy, N. 2019. Improvement of mammalian cells performance by addition of glucose for the expression of erythropoietin with 2 additional link in CHO-DG44 cells. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science* 439. doi:10.1088/1755-1315/439/1/012057.
- Santoso, A., Wisnuwardhani, P.H., Kusumawati, A., Herawati, N., Rubiyana, Y., Septisetyani, E.P. and Nurainy, N. 2019. Methotrexate gene amplification for development of erythropoietin with 2 additional N-link producing cell

- lines. IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science 439. doi:10.1088/1755-1315/439/1/012006.
- Sarrazin, S., Lamanna, W.C. and Esko, J.D. 2011. Heparan sulfate proteoglycans. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3: a004952.
- Sharon, Y. and Vered, P.K., 2020. Glycosylated Biotherapeutics: Immunological Effects of N-Glycolylneuraminic Acid. Vol. 11. Article 21.
- Shrimal, S. and Gilmore, R., 2013. Glycosylation of closely spaced acceptor sites in human glycoproteins. *J. Cell Sci.* 126, pp. 5513–5523.
- Sinclair, A.M. and Elliott, S., 2005, Glycoengineering: the effect of glycosylation on the properties of therapeutic proteins. *J Pharm Sci.* 94, pp. 1626-1635.
- Song, R., Oren, D.A., and Franco, D., 2013 Strategic addition of an N-linked glycan to a monoclonal antibody improves its HIV-1-neutralizing activity. *Nat. Biotechnol.* 31, pp. 1047–52.
- Stowell, S.R. and Ju T.C., Protein glycosylation in cancer. *Annu Rev Pathol.* (2015) 10:473–510.
- Szymanski, C.M and Wren, B.W., 2005. Protein glycosylation in bacterial mucosal pathogens. *Nature Reviews Microbiology*, 3(3), pp. 225–237.
- Varki, A. 2011, Evolutionary forces shaping the Golgi glycosylation machinery: Why cell surface glycans are universal to living cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3: a005462.
- Varki, A., 2017. Biological roles glycans. *Glycobiology.* 27 (1), pp. 3–49.
- Varki, A., Cummings, R., Esko, J., Freeze, H. and Hart, G. (1998). *Essentials of glycobiology* (Cold Spring Harbor Laboratories Press).
- Wacker, M., Linton, D. and Hitchen, P.G., 2002. N-linked glycosylation in *Campylobacter jejuni* and its functional transfer into *E. coli*, *Science*, 298(5599), pp. 1790–1793.
- Young, N.M, Brisson, J.R., Kelly J, 2002, Structure of the N-linked glycan present on multiple glycoproteins in the gram-negative bacterium, *Campylobacter jejuni*,” 2002. *Journal of Biological Chemistry.* 277 (45), pp. 42530–42539
- Zielinska, D.F., Gnad F, Schropp KI. 2012. Mapping N-glycosylation sites across seven evolutionarily distant species reveals a divergent substrate proteome despite a common core machinery. *Mol Cell.* 46, pp. 542–8.

# Pedoman Penulisan Naskah Berita Biologi

**Berita Biologi** adalah jurnal yang menerbitkan artikel kemajuan penelitian di bidang biologi dan ilmu-ilmu terkait di Indonesia. Berita Biologi memuat karya tulis ilmiah asli berupa makalah hasil penelitian, komunikasi pendek dan tinjauan kembali yang belum pernah diterbitkan atau tidak sedang dikirim ke media lain. Masalah yang diliput harus menampilkan aspek atau informasi baru.

## Tipe naskah

### 1. Makalah lengkap hasil penelitian (*original paper*)

Naskah merupakan hasil penelitian sendiri yang mengangkat topik yang *up to date*. Tidak lebih dari 15 halaman termasuk tabel dan gambar. Pencantuman lampiran seperlunya, namun redaksi berhak mengurangi atau meniadakan lampiran.

### 2. Komunikasi pendek (*short communication*)

Komunikasi pendek merupakan makalah hasil penelitian yang ingin dipublikasikan secara cepat karena hasil termuan yang menarik, spesifik dan atau baru, agar dapat segera diketahui oleh umum. Hasil dan pembahasan dapat digabung.

### 3. Tinjauan kembali (*review*)

Tinjauan kembali merupakan rangkuman tinjauan ilmiah yang sistematis-kritis secara ringkas namun mendalam terhadap topik penelitian tertentu. Hal yang ditinjau meliputi segala sesuatu yang relevan terhadap topik tinjauan yang memberikan gambaran '*state of the art*', meliputi temuan awal, kemajuan hingga issue terkini, termasuk perdebatan dan kesenjangan yang ada dalam topik yang dibahas. Tinjauan ulang ini harus merangkum minimal 30 artikel.

## Struktur naskah

### 1. Bahasa

Bahasa yang digunakan adalah Bahasa Indonesia atau Inggris yang baik dan benar.

### 2. Judul

Judul diberikan dalam bahasa Indonesia dan Inggris. Judul ditulis dalam huruf tegak kecuali untuk nama ilmiah yang menggunakan bahasa latin, Judul harus singkat, jelas dan mencerminkan isi naskah dengan diikuti oleh nama serta alamat surat menyurat penulis dan alamat email. Nama penulis untuk korespondensi diberi tanda amplop cetak atas (*superscript*). Jika penulis lebih dari satu orang bagi pejabat fungsional penelitian, pengembangan agar menentukan status sebagai kontributor utama melalui penandaan simbol dan keterangan sebagai kontributor utama dicatatkan kaki di halaman pertama artikel.

### 3. Abstrak

Abstrak dibuat dalam dua bahasa, bahasa Indonesia dan Inggris. Abstrak memuat secara singkat tentang latar belakang, tujuan, metode, hasil yang signifikan, kesimpulan dan implikasi hasil penelitian. Abstrak berisi maksimum 200 kata, spasi tunggal. Di bawah abstrak dicantumkan kata kunci yang terdiri atas maksimum enam kata, dimana kata pertama adalah yang terpenting. Abstrak dalam Bahasa Inggris merupakan terjemahan dari Bahasa Indonesia. Editor berhak untuk mengedit abstrak demi alasan kejelasan isi abstrak.

### 4. Pendahuluan

Pendahuluan berisi latar belakang, permasalahan dan tujuan penelitian. Perlu disebutkan juga studi terdahulu yang pernah dilakukan terkait dengan penelitian yang dilakukan.

### 5. Bahan dan cara kerja

Bahan dan cara kerja berisi informasi mengenai metode yang digunakan dalam penelitian. Pada bagian ini boleh dibuat sub-judul yang sesuai dengan tahapan penelitian. Metoda harus dipaparkan dengan jelas sesuai dengan standar topik penelitian dan dapat diulang oleh peneliti lain. Apabila metoda yang digunakan adalah metoda yang sudah baku cukup ditulis sitasinya dan apabila ada modifikasi maka harus dituliskan dengan jelas bagian mana dan hal apa yang dimodifikasi.

### 6. Hasil

Hasil memuat data ataupun informasi utama yang diperoleh berdasarkan metoda yang digunakan. Apabila ingin mengacu pada suatu tabel/grafik/diagram atau gambar, maka hasil yang terdapat pada bagian tersebut dapat diuraikan dengan jelas dengan tidak menggunakan kalimat 'Lihat Tabel 1'. Apabila menggunakan nilai rata-rata maka harus menyertakan pula standar deviasinya.

### 7. Pembahasan

Pembahasan bukan merupakan pengulangan dari hasil. Pembahasan mengungkap alasan didapatkannya hasil dan arti atau makna dari hasil yang didapat tersebut. Bila memungkinkan, hasil penelitian ini dapat dibandingkan dengan studi terdahulu.

### 8. Kesimpulan

Kesimpulan berisi informasi yang menyimpulkan hasil penelitian, sesuai dengan tujuan penelitian, implikasi dari hasil penelitian dan penelitian berikutnya yang bisa dilakukan.

### 9. Ucapan terima kasih

Bagian ini berisi ucapan terima kasih kepada suatu instansi jika penelitian ini didanai atau didukung oleh instansi tersebut, ataupun kepada pihak yang membantu langsung penelitian atau penulisan artikel ini.

### 10. Daftar pustaka

Tidak diperkenankan untuk mensitasi artikel yang tidak melalui proses *peer review*. Apabila harus menyitir dari "laporan" atau "komunikasi personal" dituliskan '*unpublished*' dan tidak perlu ditampilkan di daftar pustaka. Daftar pustaka harus berisi informasi yang *up to date* yang sebagian besar berasal dari *original papers* dan penulisan terbitan berkala ilmiah (nama jurnal) tidak disingkat.

## Format naskah

1. Naskah diketik dengan menggunakan program Microsoft Word, huruf New Times Roman ukuran 12, spasi ganda kecuali Abstrak spasi tunggal. Batas kiri-kanan atas-bawah masing-masing 2,5 cm. Maksimum isi naskah 15 halaman termasuk ilustrasi dan tabel.
2. Penulisan bilangan pecahan dengan koma mengikuti bahasa yang ditulis menggunakan dua angka desimal di belakang koma. Apabila menggunakan Bahasa Indonesia, angka desimal ditulis dengan menggunakan koma (,) dan ditulis dengan menggunakan titik (.) bila menggunakan bahasa Inggris. Contoh: Panjang buku adalah 2,5 cm. Length of the book is 2.5 cm. Penulisan angka 1-9 ditulis dalam kata kecuali bila bilangan satuan ukur, sedangkan angka 10 dan seterusnya ditulis dengan angka. Contoh lima orang siswa, panjang buku 5 cm.
3. Penulisan satuan mengikuti aturan *international system of units*.
4. Nama takson dan kategori taksonomi ditulis dengan merujuk kepada aturan standar yang diakui. Untuk tumbuhan menggunakan *International Code of Botanical Nomenclature* (ICBN), untuk hewan menggunakan *International Code of Zoological Nomenclature* (ICZN), untuk jamur *International Code of Nomenclature for Algae, Fungi and Plant* (ICFAFP), *International Code of Nomenclature of Bacteria* (ICNB), dan untuk organisme yang lain merujuk pada kesepakatan Internasional. Penulisan nama takson lengkap dengan nama author hanya dilakukan pada bagian deskripsi takson, misalnya pada naskah taksonomi. Penulisan nama takson untuk bidang lainnya tidak perlu menggunakan nama author.
5. Tata nama di bidang genetika dan kimia merujuk kepada aturan baku terbaru yang berlaku.

6. Untuk range angka menggunakan en dash (–), contohnya pp.1565–1569, jumlah anakan berkisar 7–8 ekor. Untuk penggabungan kata menggunakan hyphen (-), contohnya: masing-masing.
7. Ilustrasi dapat berupa foto (hitam putih atau berwarna) atau gambar tangan (*line drawing*).
8. Tabel  
Tabel diberi judul yang singkat dan jelas, spasi tunggal dalam bahasa Indonesia dan Inggris, sehingga Tabel dapat berdiri sendiri. Tabel diberi nomor urut sesuai dengan keterangan dalam teks. Keterangan Tabel diletakkan di bawah Tabel. Tabel tidak dibuat tertutup dengan garis vertikal, hanya menggunakan garis horisontal yang memisahkan judul dan batas bawah.
9. Gambar  
Gambar bisa berupa foto, grafik, diagram dan peta. Judul gambar ditulis secara singkat dan jelas, spasi tunggal. Keterangan yang menyertai gambar harus dapat berdiri sendiri, ditulis dalam bahasa Indonesia dan Inggris. Gambar dikirim dalam bentuk .jpeg dengan resolusi minimal 300 dpi, untuk *line drawing* minimal 600dpi.
10. Daftar Pustaka  
Sitasi dalam naskah adalah nama penulis dan tahun. Bila penulis lebih dari satu menggunakan kata 'dan' atau *et al.* Contoh: (Kramer, 1983), (Hamzah dan Yusuf, 1995), (Premachandra *et al.*, 1992). Bila naskah ditulis dalam bahasa Inggris yang menggunakan sitasi 2 orang penulis maka digunakan kata 'and'. Contoh: (Hamzah and Yusuf, 1995). Jika sitasi beruntun maka dimulai dari tahun yang paling tua, jika tahun sama maka dari nama penulis sesuai urutan abjad. Contoh: (Anderson, 2000; Agusta *et al.*, 2005; Danar, 2005). Penulisan daftar pustaka, sebagai berikut:
  - a. **Jurnal**  
Nama jurnal ditulis lengkap.  
Agusta, A., Maehara, S., Ohashi, K., Simanjuntak, P. and Shibuya, H., 2005. Stereoselective oxidation at C-4 of flavans by the endophytic fungus *Diaporthe* sp. isolated from a tea plant. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53(12), pp.1565–1569.
  - b. **Buku**  
Anderson, R.C. 2000. *Nematode Parasites of Vertebrates, Their Development and Transmission*. 2nd ed. CABI Publishing. New York. pp. 650.
  - c. **Prosiding atau hasil Simposium/Seminar/Lokakarya.**  
Kurata, H., El-Samad, H., Yi, T.M., Khammash, M. and Doyle, J., 2001. Feedback Regulation of the Heat Shock Response in *Escherichia coli*. *Proceedings of the 40th IEEE Conference on Decision and Control*. Orlando, USA. pp. 837–842.
  - d. **Makalah sebagai bagian dari buku**  
Sausan, D., 2014. Keanekaragaman Jamur di Hutan Kabungolor, Tau Lumbis Kabupaten Nunukan, Kalimantan Utara. Dalam: Irham, M. & Dewi, K. eds. *Keanekaragaman Hayati di Beranda Negeri*. pp. 47–58. PT. Eaststar Adhi Citra. Jakarta.
  - e. **Thesis, skripsi dan disertasi**  
Sundari, S., 2012. Soil Respiration and Dissolved Organic Carbon Efflux in Tropical Peatlands. *Dissertation*. Graduate School of Agriculture. Hokkaido University. Sapporo. Japan.
  - f. **Artikel online.**  
Artikel yang diunduh secara online ditulis dengan mengikuti format yang berlaku untuk jurnal, buku ataupun thesis dengan dilengkapi alamat situs dan waktu mengunduh. Tidak diperkenankan untuk mensitasi artikel yang tidak melalui proses peer review misalnya laporan perjalanan maupun artikel dari laman web yang tidak bisa dipertanggung jawabkan kebenarannya seperti wikipedia.  
Himman, L.M., 2002. A Moral Change: Business Ethics After Enron. San Diego University Publication. <http://ethics.sandiego.edu/LMH/oped/Enron/index.asp>. (accessed 27 Januari 2008) bila naskah ditulis dalam bahasa inggris atau (diakses 27 Januari 2008) bila naskah ditulis dalam bahasa indonesia

#### **Formulir persetujuan hak alih terbit dan keaslian naskah**

Setiap penulis yang mengajukan naskahnya ke redaksi Berita Biologi akan diminta untuk menandatangani lembar persetujuan yang berisi hak alih terbit naskah termasuk hak untuk memperbanyak artikel dalam berbagai bentuk kepada penerbit Berita Biologi. Sedangkan penulis tetap berhak untuk menyebarkan edisi cetak dan elektronik untuk kepentingan penelitian dan pendidikan. Formulir itu juga berisi pernyataan keaslian naskah yang menyebutkan bahwa naskah adalah hasil penelitian asli, belum pernah dan tidak sedang diterbitkan di tempat lain serta bebas dari konflik kepentingan.

#### **Penelitian yang melibatkan hewan dan manusia**

Setiap naskah yang penelitiannya melibatkan hewan (terutama mamalia) dan manusia sebagai obyek percobaan/penelitian, wajib menyertakan 'ethical clearance approval' yang dikeluarkan oleh badan atau pihak berwenang.

#### **Lembar ilustrasi sampul**

Gambar ilustrasi yang terdapat di sampul jurnal Berita Biologi berasal dari salah satu naskah yang dipublikasi pada edisi tersebut. Oleh karena itu, setiap naskah yang ada ilustrasinya diharapkan dapat mengirimkan ilustrasi atau foto dengan kualitas gambar yang baik dengan disertai keterangan singkat ilustrasi atau foto dan nama pembuat ilustrasi atau pembuat foto.

#### **Proofs**

Naskah *proofs* akan dikirim ke penulis dan penulis diwajibkan untuk membaca dan memeriksa kembali isi naskah dengan teliti. Naskah proofs harus dikirim kembali ke redaksi dalam waktu tiga hari kerja.

#### **Pengiriman naskah**

Naskah dikirim secara online ke website berita biologi: [http://e-journal.biologi.lipi.go.id/index.php/berita\\_biologi](http://e-journal.biologi.lipi.go.id/index.php/berita_biologi)

#### **Alamat kontak**

Redaksi Jurnal Berita Biologi, Pusat Penelitian Biologi-LIPI  
Cibinong Science Centre, Jl. Raya Bogor Km. 46 Cibinong 16911  
Telp: +61-21-8765067, Fax: +62-21-87907612, 8765063, 8765066,  
Email: [berita.biologi@mail.lipi.go.id](mailto:berita.biologi@mail.lipi.go.id)  
[jurnalberitabiologi@yahoo.co.id](mailto:jurnalberitabiologi@yahoo.co.id) atau  
[jurnalberitabiologi@gmail.com](mailto:jurnalberitabiologi@gmail.com)

# BERITA BIOLOGI

Vol. 20

Isi (Content)

April 2021

P-ISSN 0126-1754

E-ISSN 2337-8751

## TINJAUAN ULANG (Review)

### GLIKOBIOLOGI, GLIKANS DAN GLIKOPROTEIN BESERTA APLIKASINYA DALAM KESEHATAN

[Glycobiology, glycans and glycoprotein with its applications in health]

Adi Santoso ..... 1–12

## ARTIKEL

### KEANEKARAGAMAN DAN KOMPOSISI SPESIES MAKROALGA LAUT PADA TIPOLOGI PANTAI YANG BERBEDA DI KAWASAN PESISIR GUNUNGKIDUL D.I. YOGYAKARTA

[Species Diversity and Composition of Marine Macroalgae on Different Coastal Typology in Gunungkidul D.I. Yogyakarta]

Dwi Sartika, Abdul Razaq Chasani, Ajeng Meidya N, Septi Lutfiatun N, dan Septi Wulan C. .... 13–21

### PENGARUH MINYAK ATSIRI DAUN JERUK PURUT (*Citrus hystrix*) TERHADAP DINDING SEL BAKTERI *Staphylococcus aureus*

[The Effect of Kaffir Lime Leaf Essential Oil (*Citrus hystrix*) in Bacterial Cell Walls *Staphylococcus aureus*]

Opstarina Saptarini dan Ismi Rahmawati..... 23–29

### COMPOSITION AND QUANTIFICATION OF FATTY ACIDS PRODUCED BY *Xylaria* sp. DAP KRI-5

[Komposisi dan Kuantifikasi Asam Lemak yang Diproduksi oleh Jamur Endofit *Xylaria* sp. DAP KRI-5]

Ahmad Fathoni, Muhammad Ilyas, Praptiwi, Andi Saptaji Kamal, Lukman Hafid, Lina Marlina, Andria Augusta..... 31–41

### PROGRESS IMPLEMENTATION OF TARGET 9 OF GLOBAL STRATEGY FOR PLANT CONSERVATION CONDUCTED BY INDONESIAN BOTANIC GARDEN NETWORK

[Pelaksanaan Kemajuan target 9 Strategy Global untuk Konservasi Tumbuhan yang di Lakukan Jaringan Taman Botani Indonesia]

Siti Fatimah Hanum..... 43–55

### STUDI POTENSI TANAMAN TEBU IRENG (*Saccharum officinarum* L.) SEBAGAI ANTIOKSIDAN DAN ANTIBAKTERI

[Potential Study of Ireng Cane (*Saccharum officinarum* L.) as Antioxidant, Antidiabetic and Antibacterial]

I Putu Agus Hendra Wibawa, Putri Sri Andila, I Nyoman Lugrayasa, dan Wawan Sujarwo..... 57–67

### ASPEK BIOLOGIS IKAN EKOR PEDANG (*Xiphophorus hellerii* HECKEL, 1848) DI CATUR DANAU BALI

[Biological Aspects of Green Swordtail (*Xiphophorus hellerii* Heckel, 1848) at Catur Danau Bali]

I Nyoman Y. Parawangsa, Prawira A. R. P. Tampubolon dan Nyoman Dati Pertama ..... 69–79

### KAJIAN AWAL POTENSI OPOSUM LAYANG (*Petaurus breviceps*) SEBAGAI RESERVOIR BAKTERI ZONOTIK DAN RESISTENSI ANTIMIKROBA

[Preliminary Study of Potential Sugar Glider (*Petaurus breviceps*) as Reservoir of Zoonotic Bacteria and Antimicrobial Resistance]

Rifka A. N. Safitri1, Sarsa A. Nisa, Nurul Inayah, Taufiq P. Nugraha, Agung Suprihadil, Sri Pujiyanto, Anang S. Achmadi, Achirul Nditasari, Sugiyono Saputra ..... 81–92

### EKSPRESI *Hsa-miR-22-3p* PADA URIN PASIEN *BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA* (BPH) SEBAGAI BIOMARKER NON INVASIF

[Expression of *Hsa-miR-22-3p* on Urin Patients Benign Prostate Hyperplasia (BPH) as Biomarker Non Invasive]

Angga Dwi Prasetyo, Santosa Pradana Putra Setya Negara, Richardus Hugo Sertia Putra, Joni Kristanto, R. Danarto, Sofia Mubarika Haryana, Indwiani Astuti..... 93–102

### THE EFFECT OF CHROMIUM STRESS ON MICRO-ANATOMICAL PROFILE OF CHILI (*Capsicum annuum* L.)

[Efek Cekaman Kromium Terhadap Profil Mikro-anatomi Cabai (*Capsicum annuum* L.)]

Siti Samiyarsih, Dede Winda Nur Fauziah, Sri Lestari, Nur Fitrianto ..... 103–113

### CHARACTERIZATION OF SUPERNATANT EXTRACT AND VIABILITY OF *BACILLUS SUBTILIS* KM16 AND *PSEUDOMONAS* SPP. IN FISH FEED AS BIOCONTROL AGENTS AGAINST AQUACULTURE PATHOGENS

[Karakterisasi Ekstrak Supernatan dan Viabilitas *Bacillus subtilis* KM16 dan *Pseudomonas* spp., di Dalam Pakan Ikan Sebagai Agen Biokontrol terhadap Patogen Akuakultur]

Stella Magdalena, Brenda Kristanti, Yogiara..... 115–125

### PEMBARUAN TAKSONOMI, SEBARAN SPESIES DAN KUNCI IDENTIFIKASI NYAMUK DEWASA TRIBE FICALBIINI (DIPTERA: *CULICIDAE*) DI INDONESIA

[An update on taxonomic, species distribution, and identification key for mosquitoes of the tribe Ficalbiini (Diptera: *Culicidae*) in Indonesia]

Sidiq Setyo Nugroho ..... 127–135

## SHORT COMMUNICATION

### KERAGAMAN LUMUT KERAK PADA TANAMAN TEH (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) DI PERKEBUNAN TEH PT SARANA MANDIRI MUKTI KABUPATEN KEPAHANG PROVINSI BENGKULU

[Diversity of Lichens at Tea Plants (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) at PT. Sarana Mandiri Mukti Tea Plantation of Kepahang Regency Bengkulu Province]

Rochmah Supriati, Helmiyetti, Dwi Agustian ..... 137–145